

MIXED LIVE VACCINE FOR JAPANESE ENCEPHALITIS AND SWINE PARVOVIRUS INFECTION

Patent Number: JP61053227
Publication date: 1986-03-17
Inventor(s): SASAKI FUMIARI; others: 03
Applicant(s): BISEIBUTSU KAGAKU KENKYUSHO:KK
Requested Patent: ☐ JP61053227
Application Number: JP19840176311 19840823
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K39/295 ; A61K39/12 ; A61K39/23
EC Classification:
Equivalents: JP1025725B, JP1546341C

Abstract

PURPOSE: To provide the titled vaccine obtained by mixing virus liquid obtained by culturing attenuated Japanese encephalitis virus in culture cell, with virus liquid obtained by culturing attenuated swine parvovirus in culture cell.

CONSTITUTION: A mixed live vaccine for Japanese encephalitis and swine parvovirus infection can be prepared by mixing (A) a virus liquid prepared by inoculating an attenuated Japanese encephalitis virus in a culture cell suitable for the proliferation of attenuated Japanese encephalitis virus (e.g. culture cell originated from swine kidney, culture cell originated from hamster kidney or lung, etc.) with (B) a virus liquid prepared by inoculating an attenuated swine parvovirus in a culture cell suitable for the proliferation of attenuated swine parvovirus (e.g. culture cell originated from swine kidney, culture cell originated from swine thyoidea, etc.) at a ratio of 1:(1-4).

EFFECT: Various kinds of labor and economic load can be reduced remarkably. Since the vaccine is safe, the productivity of pig can be improved.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

(54) MIXED LIVE VACCINE FOR JAPANESE ENCEPHALITIS AND SWINE PARVOVIRUS INFECTION

(11) 61-53227 (A) (43) 17.3.1986 (19) JP
 (21) Appl. No. 59-176311 (22) 23.8.1984
 (71) BISEIBUTSU KAGAKU KENKYUSHO K.K. (72) FUMIARI SASAKI(3)
 (51) Int. Cl.⁴ A61K39/295, A61K39/12, A61K39/23

PURPOSE: To provide the titled vaccine obtained by mixing virus liquid obtained by culturing attenuated Japanese encephalitis virus in culture cell, with virus liquid obtained by culturing attenuated swine parvovirus in culture cell.

CONSTITUTION: A mixed live vaccine for Japanese encephalitis and swine parvovirus infection can be prepared by mixing (A) a virus liquid prepared by inoculating an attenuated Japanese encephalitis virus in a culture cell suitable for the proliferation of attenuated Japanese encephalitis virus (e.g. culture cell originated from swine kidney, culture cell originated from hamster kidney or lung, etc.) with (B) a virus liquid prepared by inoculating an attenuated swine parvovirus in a culture cell suitable for the proliferation of attenuated swine parvovirus (e.g. culture cell originated from swine kidney, culture cell originated from swine thyroidea, etc.) at a ratio of 1:(1~4).

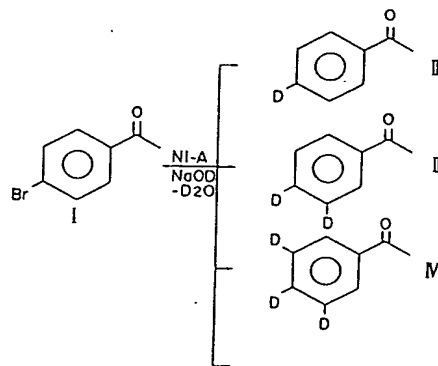
EFFECT: Various kinds of labor and economic load can be reduced remarkably. Since the vaccine is safe, the productivity of pig can be improved.

(54) METHOD FOR INTRODUCING HYDROGEN ISOMER TO AROMATIC COMPOUND IN HIGH SELECTIVITY

(11) 61-53228 (A) (43) 17.3.1986 (19) JP
 (21) Appl. No. 59-174767 (22) 22.8.1984
 (71) NIPPON SHEET GLASS CO LTD (72) MASASHI TASHIRO(7)
 (51) Int. Cl.⁴ C07B59/00, C07C45/65, C07C49/78

PURPOSE: To introduce a hydrogen isomer into an aromatic compound in high selectivity, by contacting an aromatic halide with a basic aqueous solution containing only deuterium or tritium as the hydrogen atom in the presence of a Raney metal catalyst under ultrasonic irradiation.

CONSTITUTION: An aromatic halide of formula I, etc. is made to contact with a basic aqueous solution containing deuterium or tritium as the sole hydrogen atom in the presence of a Raney-metal catalyst preferably Ni-CI, Cu-Al, etc. to effect the reductive deuteration or tritiation of the above halide. The above reaction is carried out under ultrasonic radiation of preferably 25kHz or 46kHz to improve the selectivity of the above reaction, and to obtain the aromatic compound of formula II~IV, etc. useful as a tracer, etc. in high efficiency. NaOD, KOD, ND₂OD or NaOT, KOT, NT₂OT, etc. are used to make the D₂O or T₂O basic.

**(54) ALKYLATION PROCESS**

(11) 61-53229 (A) (43) 17.3.1986 (19) JP
 (21) Appl. No. 59-174266 (22) 22.8.1984
 (71) NIPPON PETROCHEM CO LTD (72) ISOO SHIMIZU(3)
 (51) Int. Cl.⁴ C07C2/72, C07C15/02, B01J23/04, C07B37/02

PURPOSE: To enable the economical alkylation of the side chain alkyl group, etc. of an aromatic hydrocarbon with ethylene, etc., by stirring a sodium metal with a specific potassium compound in a specific solvent at a specific ratio and specific temperature, and adding a specific amount of the mixture in the reaction system.

CONSTITUTION: A substituted aromatic hydrocarbon having one or more alkyl or alkylene groups having ≥ 1 α -H based on the aromatic ring, is alkylated with ethylene and/or propylene. The alkylation is carried out in the presence of a mixture prepared by stirring metallic Na and K₂CO₃, KHCO₃, and/or KOH in an aromatic hydrocarbon free from ethylenic unsaturated bond at $\geq 120^\circ\text{C}$, to obtain the objective alkylation product safely and easily, in high catalytic efficiency. The amount of the potassium compound is selected to give $\geq 0.6\text{mol}$ of K ion based on 1mol of the metallic Na, and the amount of the Na metal is $\geq 5\text{m-mol}$ based on 1mol of the substituted aromatic hydrocarbon.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-53227

⑪ Int.Cl.⁴

A 61 K 39/295
39/12
39/23

識別記号

庁内整理番号

7043-4C
7043-4C
7043-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)3月17日

審査請求 有 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 日本脳炎・豚バロウイルス感染症混合生ワクチン

⑮ 特 願 昭59-176311

⑯ 出 願 昭59(1984)8月23日

⑰ 発 明 者 佐々木 文 存 宇治市広野町寺山28番地の4
⑱ 発 明 者 児 玉 和 夫 京都市伏見区向島丸町19番地の7
⑲ 発 明 者 出水田 昭 弘 京都府綴喜郡宇治田原町立川68-4
⑳ 発 明 者 託 間 博 宇治市槇島町中川原1-1
㉑ 出 願 人 株式会社 微生物化学 宇治市槇島町24、16番地
研究所
㉒ 代 理 人 弁理士 藤原 忠義

明 細 書

1. 発明の名称

日本脳炎・豚バロウイルス感染症混合生ワクチン

2. 特許請求の範囲

弱毒日本脳炎ウイルスを培養細胞で培養して得たウイルス液と、弱毒豚バロウイルスを培養細胞で培養して得たウイルス液とを混合した日本脳炎・豚バロウイルス感染症混合生ワクチン。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、日本脳炎・豚バロウイルス感染症混合生ワクチンに関する。

豚は日本脳炎ウイルスに高い感受性を有する動物で、特に妊娠豚が感染すると、胎盤を通して胎児にも感染し、このために死産を起こすことが生じている。また、豚バロウイルスも妊娠豚が感染すると、日本脳炎の場合と同様に胎児が感染し、その結果異常産を起こす問題が発生する。これは子豚の生産にとって大きな問題で、日本脳炎や豚バロウイルスに感染した場合の経済的損失は多

大なものがある。

このような問題を解決する対策として、弱毒日本脳炎ウイルス生ワクチン及び豚バロウイルス不活化ワクチンが開発され、すでに使用されている。しかし、豚バロウイルスの感染予防には、ホルマリンでウイルスを不活性化した不活化ワクチンが使用されているが、これは2回注射することを要し、かつ、豚バロウイルス不活化ワクチンと日本脳炎ウイルス生ワクチンは別々に使用することを要している。現在わが国で飼育されている繁殖用豚の総数は、約120万頭と推定されており、これらの豚に対して、毎年日本脳炎や豚バロウイルス感染症の流行前の一定期間内に予防接種を完了することが必要である。このため、豚の保定のための労力および注射の準備や注射用器具の消毒、注射実施などに対して想像以上に多大の労力を要し、経済的負担も大きくなっている。

本発明は、1回の注射で永続的な免疫をうることが可能な弱毒豚バロウイルス生ワクチンを得、かつ日本脳炎と豚バロウイルス感染症の混合生

ワクチンをうることを目的とする。

本発明は、弱 日本脳炎ウイルスの増殖に適合と認められた培養細胞に弱毒日本脳炎ウイルスを接種し得たウイルス液と、弱毒豚バロウイルスの増殖に適合と認められた培養細胞に弱毒豚バロウイルスを接種して得たウイルス液の適量ずつを混合したことを特徴とする。

本発明で日本脳炎の弱毒ウイルスの培養に使用する細胞としては、豚腎由来培養細胞、ハムスター腎または肺由来培養細胞、鶏胚由来培養細胞、うずら胚由来培養細胞、アフリカミドリザル腎由来培養細胞、牛腎由来培養細胞あるいは前記各細胞由来の株化細胞などをあげることができる。そして、弱毒豚バロウイルスの培養には、豚腎由来培養細胞、豚甲状腺由来培養細胞及び豚肺由来培養細胞またはそれらの株化細胞などを使用する。

弱毒日本脳炎ウイルス液と弱毒豚バロウイルス液の混合比は、それぞれのウイルス液に含まれるウイルス含有量に基づいて決定するが、1:1～1:4の範囲である。

あった。

(C) 体重約50gのハムスターの皮下、筋肉及び腹腔内に接種した。その観察結果はC表のとおりであった。

(A) マウス		接種		接種量		臨床観察	
試験群	マウス 日齢	供試数	経路	ml	TCID ₅₀	臨床所見	接種時 10日後 平均体重
I	28	10	皮下	0.5	10 ^{4.5} H 10 ^{4.0}	異常なし	18.1 22.0
II	28	10	筋肉	0.2	10 ^{4.5} H 10 ^{4.0}	異常なし	18.3 22.4
III	28	10	腹腔	0.5	10 ^{4.5} H 10 ^{4.0}	異常なし	18.6 23.2

m: 弱毒日本脳炎のウイルスm株
H: 弱毒豚バロウイルスHT/SK株

(B) モルモット		接種		接種量		臨床観察	
試験群	モルモット 平均 体重	供試数	経路	ml	TCID ₅₀	臨床所見	接種時 10日後 平均体重
I	304	5	皮下	2.0	10 ^{4.5} H 10 ^{4.0}	異常なし	304 368
II	298	5	筋肉内	1.0	10 ^{4.5} H 10 ^{4.0}	異常なし	298 358
III	298	5	腹腔内	5.0	10 ^{4.5} H 10 ^{4.0}	異常なし	298 363

m: 弱毒日本脳炎のウイルスm株
H: 弱毒豚バロウイルスHT/SK株

本発明の方法を実施例について説明すると、日本脳炎の弱毒ウイルスm株を豚腎由来培養細胞に、弱毒豚バロウイルスHT/SK株を豚腎由来培養細胞にそれぞれ接種し、各ウイルスの増殖盛期にそれぞれの培養液を採取した。各培養液から得たウイルス液を、ワクチン製造用材料として選んでいることを検査し確認したのちに、日本脳炎弱毒ウイルス液1に対して弱毒豚バロウイルス液1の割合で混合し、これに乳糖10w/v%とポリビニルピロリドン0.3w/v%を含む水溶液からなる安定剤を添加し、混合ワクチン液を得た。この混合ワクチンの適量をバイアルに分注し、凍結乾燥した。

この混合ワクチンの安全性を調べるために、前記乾燥ワクチンをろりん酸緩衝食塩液で溶解したワクチン液を、

- (A) 3週齢のマウスの皮下、筋肉及び腹腔内に接種した。その結果はA表のとおりであった。
(B) 体重約300gのモルモットの皮下、筋肉または腹腔内に接種した。その結果はB表のとおりで

(C) ハムスター		接種		接種量		臨床観察	
試験群	ハムスター 平均 体重	供試数	経路	ml	TCID ₅₀	臨床所見	接種時 10日後 平均体重
I	51	3	皮下	2.0	10 ^{4.5} H 10 ^{4.0}	異常なし	51 69
II	46	3	筋肉内	1.0	10 ^{4.5} H 10 ^{4.0}	異常なし	46 61
III	47	3	腹腔内	2.0	10 ^{4.5} H 10 ^{4.0}	異常なし	47 66

m: 弱毒日本脳炎のウイルスm株
H: 弱毒豚バロウイルスHT/SK株

上記の表から明らかなように、いずれも異常は認められず、前記混合ワクチンが安全であることを確認した。

また、前記混合ワクチンを生後7日の日本脳炎及び豚バロウイルスに対する免疫抗体を保有していない子豚に接種し、観察した結果はD表のとおりで、いずれも異常は認められず安全性を確認できた。

妊娠豚に対する安全性を調べるために、妊娠豚4頭に前記混合ワクチンを注射し、その後分娩までを観察した結果はE表のとおりで、試験豚のすべてについて異常は認められなかった。接種後に、日本脳炎と豚バロウイルスに対する免疫抗体を

感染に伴う死産予防に有効であることを確認した。

生産していることが認められた。分娩成績はすべて正産であり、母豚の初乳を吸飲する前に、生まれた各子豚から採血し調べた結果、日本脳炎及び豚バクウイルスに対する免疫抗体は認められず、弱毒ウイルスは胎児に感染していないことが証明でき、妊娠豚にこの混合ワクチンを注射しても安全であることが確認できた。

混合ワクチンの有効性を調べるために妊娠豚の2頭について混合ワクチン注射後3週目に、一方に強毒日本脳炎ウイルスを皮下注射し、他方に強毒豚バクウイルスを鼻腔内に接種した。また、対照豚として混合ワクチンを注射していない2頭の妊娠豚に対しても、その一方に強毒日本脳炎ウイルスを、他方に強毒豚バクウイルスを鼻腔内に接種し、観察した結果はF表のとおりであった。すなわち、混合ワクチンを接種した2頭の妊娠豚についてはいずれも正産であった。しかし、混合ワクチンを接種していない2頭については、いずれも死産を起こした。この結果から、この混合ワクチンは、日本脳炎ウイルスと豚バクウイルス

(D) 子豚安全試験

豚番号	母豚	混合ワクチン接種回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	試験終了時 生存数
1	2.3																4.5
2	2.6																5.2
3	2.4																5.1
4	2.2																4.4
5	2.4																5.3
6	2.5																4.8
7	2.5																5.1

試験豚：生後7日
混合ワクチンのウイルス含有量：弱毒日本脳炎ウイルスm株 10^{-6} TCID₅₀/ml
強毒豚バクウイルスH7/Sx株 10^{-2} TCID₅₀/ml

(E) 妊娠豚安全試験

豚番号	母豚	混合ワクチン接種回数	ワクチン接種回数	分娩時	正産子	死産子	異常子	胎死	初乳吸飲後の 生存数
134	28	10 ⁻⁶ P	<10	80	9	0	0	9	0/8
135	31	皮下 1.0	<10	160	8	0	0	8	0/8
136	19	10 ⁻⁶ P	<10	320	11	0	0	11	0/11

胎動：混合ワクチン接種時の胎動
m：弱毒日本脳炎ウイルスm株ウイルス含有量
H：強毒豚バクウイルスH7/Sx株ウイルス含有量
J：日本脳炎ウイルスH株抗体価
P：豚バクウイルスH株抗体価
初乳吸飲後の生存数：抗体陽性頭数/試験頭数

(F) 効力試験

豚番号	母豚	混合ワクチン接種回数	接種方法	接種回数	分娩時	正産子	死産子	異常子	胎死	初乳吸飲後の 生存数
141	28	10 ⁻⁶ P	皮下	<10	80	12	0	0	12	0/12
142	25	皮下 1.0	皮下	<10	160	10	0	0	10	0/10
143	19	対照	皮下	<10	80	0	7	0	7	0/7
144	33	対照	皮下	<10	10240	2	9	0	11	0/11

混合ワクチン：ウイルス含有量/ドーズ
弱毒日本脳炎ウイルスm株 10^{-6} TCID₅₀
強毒豚バクウイルスH7/Sx株 10^{-2} TCID₅₀
J：日本脳炎ウイルスH株抗体
P：豚バクウイルスH株抗体
胎動：神経症状、産立不能、産後子など

本発明のワクチンは、前記のように1回の注射で豚バクウイルスに対して免疫をうることができ、かつこれは日本脳炎ウイルスとの混合ワクチンになっているから日本脳炎や豚バクウイルス感染症の流行前の一定期間内に、多数の豚に対して予防接種をするために要する各種の労力と経済的負担を大きく軽減することが可能である。そして、弱毒日本脳炎ウイルスのウイルス液と、強毒豚バクウイルスのウイルス液とを、そのそれぞれ

れのウイルスに対して適した培養細胞から得たものを使用して混合ワクチンとした結果、安全である、とともに、両方のウイルスの感染予防に対して有効であることが確認できた。したがって、妊娠豚がこれらのウイルスに感染しても、それが胎児に感染して死産を起こすことを未然に防止することが可能であり、豚の生産性を向上させることができる。

代理人 弁理士 藤原忠義